

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PECTODIL 2 mg/ml solución oral o concentrado para solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml (= 15 gotas) contiene:

Bromhexina hidrocloreuro..... 2 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

Parahidroxibenzoato de metilo 1 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral o concentrado para solución para inhalación por nebulizador.

Solución clara e incolora.

Solución para inhalación por nebulizador.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático en procesos broncopulmonares agudos y crónicos que cursan con un exceso en la producción y viscosidad del moco, para adultos y niños a partir de 2 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

PECTODIL se puede administrar por vía oral o por vía inhalatoria, con la ayuda del gotero o el vasito dosificador, para medir la cantidad de medicamento a tomar (15 gotas=1ml).

Solución oral 2 mg/ml

Adultos y niños mayores de 12 años: 4 ml (60 gotas) equivalentes a 8 mg de bromhexina hidrocloreuro, 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 2 ml (30 gotas) equivalentes a 4 mg de bromhexina hidrocloreuro, 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 20 gotas (2,7 mg de bromhexina hidrocloreuro), 3 veces al día

Se recomienda beber un vaso de agua o cualquier otro líquido después de cada dosis (excepto cuando sea necesario administrar el medicamento disuelto en un vaso de agua). Tomar abundante cantidad de líquido durante el día.

Dosis diarias totales recomendadas:

Niños de entre 2 y 6 años: 8 mg/día

Niños mayores de 6 años hasta 12 años: 12 mg/día

Adultos y niños mayores de 12 años: 24 mg/día

Dosis diarias máximas recomendadas:

La dosis máxima diaria recomendada, que puede ser necesaria al inicio del tratamiento, no debería exceder el doble de la dosis diaria recomendada en adultos

Solución para inhalación por nebulizador 2 mg/ml

Se recomienda calentar a temperatura corporal las soluciones para inhalación antes de su administración. Los pacientes con asma bronquial pueden ser aconsejados para iniciar la inhalación tras su tratamiento broncoespasmolítico habitual.

Adultos: 4 ml (60 gotas) equivalentes a 8 mg de bromhexina hidrocloreto, 2 veces al día

Niños mayores de 12 años: 2 ml (30 gotas) equivalentes a 4 mg de bromhexina hidrocloreto, 2 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 1 ml (15 gotas) equivalente a 2 mg de bromhexina hidrocloreto, 2 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 10 gotas (1,3 mg de bromhexina hidrocloreto), 2 veces al día.

Forma de administración

Para la administración inhalatoria la solución debe diluirse con solución salina fisiológica en proporción 1:1. Para evitar la precipitación, la solución debe inhalarse inmediatamente después de la mezcla.

Duración del tratamiento:

En las indicaciones agudas se debe consultar al médico si los síntomas no mejoran después de 4-5 días de tratamiento, empeoran o aparecen nuevos síntomas.

Posología

Forma de administración

Para la administración inhalatoria la solución debe diluirse con solución salina fisiológica en proporción 1:1. Para evitar la precipitación, la solución debe inhalarse inmediatamente después de la mezcla.

Duración del tratamiento:

En las indicaciones agudas se debe consultar al médico si los síntomas no mejoran después de 4-5 días de tratamiento, empeoran o aparecen nuevos síntomas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la *bromhexina* o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños menores de 2 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Como los mucolíticos pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva, en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar cuidadosamente la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia.
- Se debe considerar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos: pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave o inadecuada capacidad para toser, ya que un aumento de las secreciones puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias si la expectoración no es adecuada, aunque esta reacción se produce especialmente en administración por otras vías.
- Al inicio del tratamiento la fluidificación y movilización de las secreciones puede obstruir los bronquios parcialmente, lo cual se irá atenuando a lo largo del tratamiento.
- El aclaramiento de *bromhexina* o de sus metabolitos puede estar reducido en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
- Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de bromhexina hidrocloruro. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con bromhexina hidrocloruro y se debe consultar a un médico.
- Advertencias sobre excipientes
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antibióticos: no se han descrito interacciones clínicas desfavorables relevantes con estos medicamentos (ver sección 5.1).

Antitusivos (anticolinérgicos, antihistamínicos, etc). La administración simultánea de un antitusivo provoca la inhibición del reflejo de la tos y puede causar estasis del moco fluidificado.

Inhibidores de la secreción bronquial (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H₁, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos). Pueden antagonizar los efectos de la *bromhexina*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La bromhexina atraviesa la barrera placentaria. No hay estudios pre-clínicos suficientes de teratogénesis (ver sección 5.3). En clínica, el seguimiento de embarazadas expuestas a tratamiento con bromhexina es insuficiente para poder excluir totalmente el riesgo. En consecuencia, como medida de precaución, es preferible no utilizar bromhexina durante el embarazo.

Lactancia

Estudios pre-clínicos demuestran que la bromhexina pasa a la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de los efectos de PECTODIL sobre la fertilidad humana.

En base a la experiencia pre-clínica disponible no hay indicios de posibles efectos sobre la fertilidad debido al uso de bromhexina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con bromhexina en algunas ocasiones se pueden observar mareos, lo que se tendrá en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

a. Informe del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica, angioedema y shock anafiláctico.

Y las que se producen con mayor frecuencia (poco frecuentes): Vómitos, diarreas, náuseas y dolor en la parte superior del abdomen.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

<u>Término preferente MedDRA</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>No conocida</u> Mareos Dolor de cabeza
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Broncoespasmo
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): Vómitos Diarreas Náuseas Dolor en la parte superior del abdomen
	<u>No conocida</u> Pirosis
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Exantema Urticaria
	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y pustulosis exantematosa generalizada aguda).
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Reacciones de hipersensibilidad
	<u>Frecuencia no conocida</u> Reacciones anafilácticas, tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito.
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>No conocida</u> Aumento de niveles de transaminasas

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar al sistema de farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

En caso de ingestión masiva, se puede producir una intensificación de los efectos adversos, fundamentalmente de tipo gastrointestinal; se recomienda aplicar tratamiento sintomático. Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial. Si se estima necesario, se realizará un lavado gástrico (si no han transcurrido más de 30 minutos después de la ingestión)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Expectorantes, excl. Combinaciones con supresores de la tos
Código ATC: **R05 CB 02**

Mecanismo de acción

La *bromhexina* es un agente mucolítico que regula la composición y consistencia del moco. Estudios pre-clínicos han demostrado que incrementa la proporción de secreción bronquial serosa. La bromhexina aumenta el transporte del moco, fluidificándolo y reduciendo su viscosidad, a la vez que activa el epitelio ciliado, lo que facilita la expectoración y la limpieza mucociliar (aclaramiento mucociliar).

El mecanismo de acción de la *bromhexina* se basa en la activación de la sialiltransferasa, enzima que interviene en la síntesis de sialomucinas. El incremento en la síntesis de sialomucinas facilita el restablecimiento del equilibrio entre la formación de fucomucinas y sialomucinas y el retorno a la producción normal de moco.

Las sialomucinas ácidas son las principales responsables del mantenimiento de la viscosidad y elasticidad normal del moco.

Mecanismo de acción

La *bromhexina* es un agente mucolítico que regula la composición y consistencia del moco. Estudios pre-clínicos han demostrado que incrementa la proporción de secreción bronquial serosa. La bromhexina aumenta el transporte del moco, fluidificándolo y reduciendo su viscosidad, a la vez que activa el epitelio ciliado, lo que facilita la expectoración y la limpieza mucociliar (aclaramiento mucociliar).

El mecanismo de acción de la *bromhexina* se basa en la activación de la sialiltransferasa, enzima que interviene en la síntesis de sialomucinas. El incremento en la síntesis de sialomucinas facilita el restablecimiento del equilibrio entre la formación de fucomucinas y sialomucinas y el retorno a la producción normal de moco.

Las sialomucinas ácidas son las principales responsables del mantenimiento de la viscosidad y elasticidad normal del moco.

Efectos farmacodinámicos

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La bromhexina se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, después de su administración oral.

Los datos disponibles indican que la farmacocinética de la bromhexina responde a un modelo bicompartimental abierto. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 1 hora después de su administración oral. Debido a que la bromhexina experimenta un efecto de primer paso hepático importante con metabolización de alrededor del 75 - 80% de la dosis, su biodisponibilidad es aproximadamente del 20-25%.

La ingesta concomitante de alimentos tiende a conducir a un aumento de la concentración plasmática de bromhexina.

Distribución

Después de su administración intravenosa, la bromhexina se distribuye rápida y ampliamente por los tejidos corporales, con una media de volumen de distribución (V_{ss}) de 1209 ± 206 L (19 L/kg). La distribución en el tejido pulmonar (bronquial y parenquimal) se ha investigado después de la administración oral de 32 mg y 64 mg de bromhexina. Las concentraciones de tejido pulmonar dos horas después de la dosis fueron 1,5 – 3,2 veces más altas en los tejidos bronquiolo bronquiales y entre 2,4 y 5,9 veces más altas en el parénquima pulmonar, en comparación con las concentraciones plasmáticas.

La unión a proteínas plasmáticas de la bromhexina inalterada es de un 95% (unión no restrictiva).

Metabolismo o Biotransformación

La bromhexina se metaboliza casi por completo a diversos metabolitos hidroxilados y al ácido dibromantranílico. Se han detectado en el plasma al menos 10 metabolitos diferentes de la bromhexina, incluido el ambroxol, que es farmacológicamente activo. No hay evidencias sustanciales de que haya cambios en el patrón metabólico, por acción de la sulfonamida, la oxitetraciclina o la eritromicina. Por lo tanto, interacciones relevantes con los sustratos CYP 450 2C9 o 3A4 son poco probables.

Eliminación

La semivida de eliminación está comprendida entre 12 y 15 horas. La mayor parte de la *bromhexina* (85-90%) se elimina metabolizada por vía renal, de forma que sólo el 0,1% del compuesto se excreta de forma inalterada por la orina. Existe un pequeño porcentaje de eliminación a través de las heces (4%).

Linealidad/ No linealidad

Tras la administración oral, la bromhexina muestra una respuesta lineal en el intervalo de dosis comprendido entre 8 y 32 mg.

Poblaciones especiales

El aclaramiento de bromhexina o de sus metabolitos puede estar reducido en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.

Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

La bromhexina se metaboliza casi por completo a diversos metabolitos hidroxilados y al ácido dibromantranílico. Se han detectado en el plasma al menos 10 metabolitos diferentes de la bromhexina, incluido el ambroxol, que es farmacológicamente activo. No hay evidencias sustanciales de que haya cambios en el patrón metabólico, por acción de la sulfonamida, la oxitetraciclina o la eritromicina. Por lo tanto, interacciones relevantes con los sustratos CYP 450 2C9 o 3A4 son poco probables.

Eliminación

Linealidad/ No linealidad

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicidad aguda mediante la administración oral de *bromhexina* a diversos animales. Los valores obtenidos para la Dosis Oral Letal (DL 50) fueron: > 5 g/Kg peso en ratas, > 4 g/Kg en conejos, > 10 g/Kg en perros y > 1 g/Kg en ratas recién nacidas.

Se han realizado estudios de toxicidad crónica en animales, mediante la administración oral repetida durante 5 semanas. Los ratones toleraron 200 mg/Kg de peso, sin nivel de efectos adversos observables (NOAEL). La mortalidad fue alta al alcanzar cantidades de 2000 mg/Kg. Los pocos ratones que sobrevivieron mostraron un aumento reversible del peso del hígado y una elevación del colesterol en suero. Otro estudio de toxicidad crónica confirmó que dosis de hasta 100 mg/Kg se toleran bien, mientras que a 400 mg/Kg se presentan convulsiones esporádicas en algunas ratas. Los perros toleran 100 mg/Kg por vía oral durante dos años.

La *bromhexina* no presenta embriotoxicidad ni teratogenicidad en estudios de segmento II administrando dosis orales de hasta 300 mg/Kg en ratas y 200 mg/Kg en conejos. La fertilidad no se vio afectada en estudios de segmento I con dosis de hasta 300 mg/Kg. El NOAEL durante el desarrollo peri y postnatal en estudios de segmento III fue de 25 mg/Kg.

La *bromhexina* no ha mostrado potencial mutagénico tras la realización de la prueba de Ames y la del micronúcleo.

Tampoco se ha observado potencial tumorigénico en estudios realizados durante dos años, administrando hasta 400 mg/Kg a ratas y hasta 100 mg/Kg a perros.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
ácido tartárico (E-334)
agua desmineralizada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años

La solución debe inhalarse inmediatamente después de mezclarse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio topacio con gotero y vasito dosificador.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local, o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Opella Healthcare Spain, S.L

C/ Josep Pla, 2

08019 – Barcelona

España

Grupo Sanofi

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.295

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/julio/1963

Fecha de renovación de la autorización: 20/abril/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022